

ОКЗ Сумський обласний клінічний онкологічний диспансер

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар ОКЗ СОКОД

_____ В. І. Конанихін
«_____» _____ 2015 р.

ЛОКАЛЬНИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ТА КЛІНІЧНИЙ МАРШРУТ ХВОРИХ НА ГЕРМІНОГЕННІ ПУХЛИНИ ЯЄЧКА

ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

Нозологія – злоякісні новоутворення яєчка

Код за МКХ – 10: С 62

Протокол розроблено на підставі наказу МОЗ України N 554 від 17.09.2007 "Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "онкологія".

Протокол призначений для диспансерного відділення, онкохірургічного відділення № 1, хіміотерапевтичного відділення, відділення променевої терапії № 1, відділення променевої терапії № 2 блоку дистанційної променевої терапії Сумського обласного клінічного онкологічного диспансеру (СОКОД).

Мета – надання діагностичної та лікувальної допомоги хворим на рак яєчка.

Дата складання протоколу – 2015 р.

Дата перегляду протоколу – 2017 р.

УКЛАДАЧІ:

Заступник головного лікаря з медичної частини Ващенко О. І.	
Лікар-уролог онкохірургічного відділення № 1, к.м.н. Волкогон А.Д.	
Зав. онкоторакальним відділенням, завідувач курсом онкології кафедри хірургії медичного інституту СумДУ к. м. н. Винниченко І. О.	
Зав. онкохірургічним відділенням № 2, обласний онкохірург Солодченко М. І.	
Зав. диспансерним відділенням Новицький І. М.	
Зав. онкохірургічним відділенням № 1 Панченко Д. В.	
Зав. хіміотерапевтичним відділенням Бондаренко Л. М.	
Зав. відділенням променевої терапії № 2, обласний променевий терапевт Колпаков О. Є.	
Зав. патологоанатомічним відділенням Лукаш В. А.	

ЕТАПИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Загальний алгоритм діагностики

Стандартний обсяг обстеження хворих на пухлину яєчка в диспансерному відділенні:

1. Фізикальне обстеження.
2. Лабораторне дослідження (загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові; коагулограма, група крові та резус фактор, РМП ІС, Hbs-Ag);
3. Онкомаркери крові: АФП, ХГТ та ЛДГ.
4. УЗД органів черевної порожнини, заочеревинного простору (при наявності КТ – не обов'язково) та органів калитки.
5. Рентгенографія органів грудної порожнини (або КТ ОГК).
6. Пункційна біопсія пухлини з цитологічним дослідженням матеріалу біопсії
7. КТ органів грудної, черевної порожнини, заочеревинного простору та малого тазу нативно або з в/венним контрастуванням – за показаннями.
8. МРТ головний мозок – за показаннями.
9. Криопрезервація сперми – за рішенням пацієнта.
10. ЕКГ, консультація терапевта (кардіолога)
11. Консультації онкохірурга (уролога), хіміотерапевта, променевого терапевта.

Стандартний обсяг обстеження хворих на пухлину яєчка в стаціонарі:

1. Фізикальне обстеження.
2. Контрольні дослідження та консультації суміжних спеціалістів – за показаннями.
3. Трепанбіопсія пухлини яєчка (за особливими показаннями)

Класифікація та стадіювання

Загальноприйнятою системою стадіювання пухлин яєчка служить Міжнародна класифікація TNM, що рекомендована для клінічної та наукової роботи. В теперішній час в Україні, як і в багатьох інших країнах, користуються класифікацією TNM, запропонованою у 2002 році Міжнародною протиракровою спілкою, 6 видання із доповненням у 2009 році, яка чітко висвітлює ступінь розповсюдження пухлинного процесу з метою вирішення лікувальної тактики.

T – первинна пухлина

У випадку, якщо орхфуникулектомія не проводилась, слід використовувати символ T_x.

T₀ – дані за наявність пухлини відсутні

T_{is} – внутрішньоканальцева пухлина

T₁ – пухлина обмежена яєчком і придатком, немає інвазії венозних і лімфатичних судин

T₂ – пухлина обмежена яєчком і придатком, спостерігається інвазія венозних і лімфатичних судин; пухлина розповсюджується на білочку або вагінальну оболонку яєчка

T₃ – пухлина розповсюджується на сім'яний канатик, з або без судинної та лімфатичної інвазії

T₄ – пухлина проростає на мошонку, з або без судинної та лімфатичної інвазії

N – регіонарні і найближчі лімфовузли (паракавальні та парааортальні лімфовузли. Якщо раніше в пахово-калітковій ділянці було оперативне втручання, то пахові лімфовузли вважаються регіонарними. Найближчими вважаються внутрішньотазові, медіастінальні та надключичні)

- Nx – неможливо оцінити стан регіонарних лімфовузлів
- N0 – немає ознак залучення в процес регіонарних лімфовузлів
- N1 – регіонарні лімфовузли менше 2 см
- N2 – регіонарні лімфовузли більше 2 см і менше 5 см
- N3 – регіонарні лімфовузли більше 5 см

pN патологоанатомічна оцінка лімфатичних вузлів

- p Nx – неможливо оцінити стан регіонарних лімфовузлів
- pN0 – немає ознак залучення в процес регіонарних лімфовузлів
- pN1 – метастази у регіонарні лімфовузли розміром < 2 см
- pN2 – регіонарні лімфовузли більше 2 см , але менше 5 см або більше, ніж 5 позитивних лімфовузлів не більше ніж 5см, або розповсюдження за межі вузла
- pN3 – метастази у регіонарні лімфовузли, розміри яких > 5 см

M – віддалені метастази

- Mx – неможливо визначити наявність віддалених метастазів
- M0 – ознак віддалених метастазів немає
- M1a – метастази в не регіонарні лімфовузли і /або легені
- M1b – метастази в інші органи (крім легень та не регіонарних лімфовузлів)

Таблиця 1. Інтерпретація результатів визначення онкомаркерів пухлини яєчка

S	ЛДГ (U/liter)	ХГТ (mIU/ml)	АФП (ng/ml)
Sx	маркер не можливо оцінити або не виконаний		
S0	Норма	Норма	Норма
S1	<1.5 x Норма	<5,000	<1,000
S2	1.5 – 10 x Норма	5000 – 50000	1000 – 10000
S3	> 10 x Норма	>50000	>10000

S1 – ЛДГ < 1,5 x верхня межа норми, ХГТ < 5000 Ед/мл, АФП < 1000 нг/мл.

S2 – ЛДГ 1,5-10 x верхня межа норми, ХГТ 5000 – 50000 Ед/мл, АФП 1000 – 10000 нг/мл

S3 – ЛДГ > 10 x верхня межа норми, ХГТ > 50000 Ед/мл, АФП > 10000 нг/мл

Після встановлення гістологічної структури пухлини її розповсюдженість, визначення онкомаркерів дозволяє встановити стадію захворювання (Табл. 2). Визначення стадії захворювання залежить від категорії Т, N, М та S.

Таблиця 2. Стадіювання пухлин яєчка

Стадії захворювання	T	N	M	S
0	Tis (in situ)	N0	M0	S0
I	T1-4	N0	M0	SX
Ia	T1	N0	M0	S0
Ib	T2-T4	N0	M0	S0
IS	Будь яке T	N0	M0	S1-3
II	Будь яке T	N1-3	M0	SX
IIa	Будь яке T	N1	M0	S0-1
IIb	Будь яке T	N2	M0	S0-1
IIc	Будь яке T	N3	M0	S0-1
III	Будь яке T	Будь яке N	M1	SX
IIIa	Будь яке T	Будь яке N	M1a	S0-1
	Будь яке T	Будь яке N	M1a	S1
IIIb	Будь яке T	N1-3	M0	S2
	Будь яке T	Будь яке N	M1a	S2
IIIc	Будь яке T	N1-3	M0	S3
	Будь яке T	Будь яке N	M1a	S3
	Будь яке T	Будь яке N	M1b	Будь яке S

Стандарт лікування пухлини яєчка будь-якої стадії (за відсутності протипоказів) - орхіфунікулектомія.

Алгоритм лікування

Таблиця 3. Схеми стандартного лікування хворих на **семіномну** герміногенну пухлину яєчка після орхфунікулектомії

Стадія	Обсяг стандартного лікування	Спостереження та подальша тактика після стандартного лікування	
Семінома IA, IB, IS*	або Променева терапія: інфрарадіафрагмальна (20-30Гр) включаючи парааортальну зону, іпсилатеральні здухвинні вузли (зона «собачої ноги»)	Фізикальний огляд, аналіз крові загальний, рентгенографія ОГП, АФП, ХГТ, ЛДГ - кожні 3-4 місяця на протязі 1 року; кожні 6 міс. - на протязі 2-го року; надалі – щорічно; КТ на протязі 3 років – щорічно.	Рецидив – лікування згідно протоколу розповсюдженої пухлини (див таб.№4.)
	або спостереження (тільки у хворих з низьким ризиком) якщо: - підковоподібна нирка, - тазова дистопія нирки; - запальний процес у кишківнику; - попередня радіотерапія; - тільки пацієнтам з низьким ризиком які згодні на ретельний контроль (не менше 10 років)		
	або ПХТ - 1-2 курси Карбоплатином (AUC7) - 2 курси ВЕР у хворих з високим ризиком або S>0 (судина інвазія або пухлина > 4см. (3 курса ВЕР у хворих з IS)		
Семінома IIA, IIB	Променева терапія: інфрарадіафрагмальна (30-36Гр) парааортальна зона, іпсилатеральні здухвинні вузли	Фізикальний огляд, аналіз крові загальний, АФП, ХГТ, ЛДГ - кожні 3-4 міс. на протязі 1-3 року; кожні 6 міс. - на протязі 4-7 років; КТ два рази на рік (1-й рік) потім щорічно; рентгенографія ОГП між візитами на протязі 10-ти років.	
	або ПХТ: за схемою EP – 4 цикли або ВЕР – 3 цикли (для хворих з IIB ст.. або протипоказання до радіотерапії, S>0)		
Семінома IIC, IIS	Добрий прогноз: EP=4 або ВЕР=3 (цикли)		
	Помірний прогноз: ВЕР 4 цикли		

* - семінома з підвищенням онкомаркерів (S > норми) лікується за схемою несеміномної пухлини яєчка

Таблиця 4. Лікування семіномної герміногенної пухлини яєчка (СГПЯ) у стадіях ІВ, ІС, ІІ після першої лінії ПХТ

Семінома ІВ, ІС, ІІ	Результати первинного лікування	Рекомендації згідно результатів дослідження		Спостереження	При прогресуванні salvage терапія (див. таб №9.)	
	Відсутність резидуальної пухлини, онкомаркери в нормі*	Спостереження		Фізикальний огляд + рентгенографія ОГП, визначення АФП, ХГТ, ЛДГ: кожні 2 міс на протязі 1 року кожні 3 міс на протязі 2 року кожні 4 міс на протязі 3 року кожні 6 міс на протязі 4 року потім контроль онкомаркерів щорічно КТ кожні 4 міс на протязі 1 року, потім 1 раз на рік до стабілізації		
	Наявність резидуальної пухлини, але онкомаркери в нормі*	КТ	Пухлина > 3см			Спостереження або хірургічне видалення або радіотерапія
			Пухлина ≤ 3см			Спостереження
Прогресування пухлини (збільшення її розмірів або зростання рівня онкомаркерів)*	salvage терапія (див. таб №9.)					
Примітки	*- для хворих з постійно підвищеним рівнем ХГТ (але не збільшенням в динаміці) необхідно вивчення рівня маркерів, тестостерону					

Таблиця 5. Тактика лікування хворих на **несеміномну** герміногенну пухлину яєчка (ст. IA, IB, IS) після орхфунікулектомії

Клінічна стадія	Первинне лікування	Диспансерний нагляд						
		Показник що вивчається	Термін (роки)					
			1	2	3	4	5	6+
IA	Спостереження	Кількість міс. між візитами для контролю маркерів та рентгенографії ОГП	1	2	3	4	6	12
		Кількість міс. між візитами для сканування очеревини та малого тазу (легені - при наявності mts на попередніх дослідженнях)	2-3	3-4	4	6	12	12
	ЗЛАЕ* або ВЕР = 2 цикли	Кількість міс. між візитами для контролю маркерів та рентгенографії ОГП	2-3	2-3	4	4	6	12
		Кількість міс. між візитами для сканування очеревини та малого тазу	6	6-12	12	12	12	12-24
IB	ВЕР = 2 цикли	Маркери в нормі, наявність резидуальної пухлини	ЗЛАЕ* або спостереження					
		Маркери в нормі, відсутність резидуальної пухлини						
	Спостереження**	Кількість міс. між візитами для контролю маркерів та рентгенографії ОГП	1	2	3	4	6	12
Кількість міс. між візитами для сканування очеревини та малого тазу		2-3	3-4	4	6	12	12	
IS	Збільшення маркерів	ЕР = 4 цикли	Маркери в нормі, наявність резидуальної пухлини	ЗЛАЕ* або спостереження з подальшим динамічним наглядом не менше 6 років				
		або ВЕР = 3 цикли	Маркери в нормі, відсутність резидуальної пухлини					
примітки	*- хірургічне втручання рекомендовано на протязі 4-х тижнів після КТ та 7-10 днів після нормалізації онкомаркерів **- тільки якщо T2							

Таблиця 6. Тактика лікування хворих на **несеміномну** герміногенну пухлину яєчка (ст. ПА, ПВ) після орхфунікулектомії

Стадія	Показник що вивчається	Обсяг лікування	Показник що вивчається	Термін (роки)						
				2-3	2-3	4	4	6	12	
ПА	Маркери негативні	ЗЛАЕ або EP = 4 цикли або VEP = 3 цикли	Кількість міс. між візитами для контролю онокомаркерів та рентгенографії ОГП	2-3	2-3	4	4	6	12	
			Кількість міс. між візитами для сканування очеревини та малого тазу	6	6-12	12	12	12	12-24	
	Підвищення маркерів	EP = 4 цикли або VEP = 3 цикли	Онкомаркери в нормі, наявність резидуальної пухлини	ЗЛАЕ* або спостереження з подальшим динамічним наглядом не менше 6 років						
			Онкомаркери в нормі, відсутність резидуальної пухлини	Спостереження з подальшим динамічним наглядом не менше 6 років						
ПВ	Показник що вивчається		Первинне лікування		Диспансерне спостереження та подальше лікування					
	Маркери негативні	Лімфатичні метастази на стороні ураження	ЗЛАЕ		Тактика після ПХТ див. таблицю №7.					
			EP = 4 цикли або VEP = 3 цикли	Онкомаркери в нормі, наявність резидуальної пухлин	ЗЛАЕ або спостереження з подальшим динамічним наглядом не менше 6 років					
		Мультифокальні лімфатичні метастази	EP = 4 цикли або VEP = 3 цикли	Онкомаркери в нормі, відсутність резидуальної пухлини						
Підвищення маркерів		EP = 4 цикли або VEP = 3 цикли		Тактика після ПХТ див. таблицю №7						

Таблиця 7. Тактика лікування хворих на **несеміномну** герміногенну пухлину яєчка (ст. ІА, ІВ, ІІА, ІІВ) після ЗЛАЕ

Стадія	Категорія pN	Лікувальна тактика		Спостереження	
ІА, ІВ, ІІА, ІІВ	pN0	Спостереження		Див. таб. №12.	
	pN1	Повна відповідь на ПХТ	Спостереження (переважно) або ПХТ: EP = 2 цикли або ВЕР = 2 цикли		
		життєздатні пухлинні клітин	ПХТ: EP = 2 цикли або ВЕР = 2 цикли		
	pN2	Повна відповідь на ПХТ	Спостереження або ПХТ(переважно): EP = 2 цикли або ВЕР = 2 цикли		
		життєздатні пухлинні клітин	ПХТ: EP = 2 цикли або ВЕР=2 цикли		
	pN3	ПХТ: EP = 4 цикли або ВЕР = 3 цикли (переважно)			

Таблиця 8. Тактика лікування хворих на **несеміномну** герміногенну пухлину яєчка (ст. ІС, ІІА, ІІВ, ІІС) після орхфунікулектомії

Стадія	ПХТ	Тактика після першої лінії ПХТ			
Стаія ІС, ІІА (с добрим прогнозом)	ЕР = 4 цикли або ВЕР = 3 цикли	Повна регресія, маркери негативні	Спостереження або ЗЛАЕ		
Стадія ІІВ (помірний прогноз)	ВЕР = 4 цикли	Часткова відповідь на лікування (спостерігаються резидуальні пухлини з нормальним АФП та ХГТ)	Хірургічне видалення всіх резидуальних пухлин	Гістологічно Тератома або некроз	Спостереження
Залишки ембріональної пухлини, жовточного мішка, хоріонкарцинома або елементи семіноми				ПХТ 2 цикли: ЕР або ТІР або VеІР	
Стадія ІІС (поганий прогноз)	Пропонувати хворому участь у клінічному дослідженні (бажано) або ВЕР = 4 цикли	Відсутність відповіді на лікування*	SALVAGE терапія (таб. №9.)		
Метастази у головний мозок	ПХТ: ВЕР = 4 цикли + радіотерапія ± хірургічне видалення пухлин (при умові їх резектабельності та з урахуванням загального стану хворого)				

*- за даними КТ

Таблиця 9. – SALVAGE терапія

Індукційна ПХТ	Добрий прогноз**: - Низький рівень маркерів - невеликий об'єм пухлини - повна відповідь на першу лінію ПХТ - первинна пухлина у яечку	VeIP або TIP	Неповна відповідь на ПХТ або рецидив	ПХТ: - високодозна (переважно) або - участь у клінічному дослідженні Хірургічне видалення (якщо солітарна пухлина)	Симптоматичне лікування	паліативна ПХТ* або радіотерапія
			Повна відповідь на ПХТ	спостереження	У випадку рецидиву – симптоматична терапія	
	Поганий прогноз**: - стабілізація або прогресування - високий рівень маркерів - великий об'єм пухлини - позагонадна пухлина - пізній рецидив	ПХТ: - високодозна або - участь у клінічному дослідженні (переважно) або - VeIP або TIP або GEMOX* - хірургічне видалення (якщо солітарна пухлина) - симптоматична терапія				
ПХТ не було	Лікувати в залежності від статусу згідно стадії захворювання, прогностичних факторів** (див. таблицю №13.)					

* - див. таб. №11.

** - див. таб. №13.

Схема медикаментозного лікування

Медикаментозне лікування проводиться у відділенні хіміотерапії, онкохірургії №1 або амбулаторно під наглядом онколога, уролога або терапевта за місцем проживання.

Таблиця 10. Схема ВЕР (інтервал 21 доба)

Препарат	Доза	Дні введення
Цисплатин	20 мг/м ²	1-5-й*
Етопозид	100 мг/м ²	1-5-й
Блеоміцин	30 мг (болюс)	1, 8,15-й

*- на фоні гідратації

Таблиця 11. Схеми РЕІ/ВІР, ТІР, VeІР та GEMOX (інтервал 21 доба) та паліативна ПХТ

Хіміотерапевтичні препарати	Доза	Дні введення
РЕІ/ВІР		
Цисплатин*	20 мг/м ²	1-5-й
Етопозид	75-100 мг/м ²	1-5-й
Іфосфамід**	1,2 мг/м ²	1-5-й
ТІР		
Паклітаксел	250 мг/м ²	24 – годинна інфузія в 1-й день
Іфосфамід	1,5 г/м ²	2-5-й
Цисплатин	25 мг/м ²	2-5-й
VeІР		
Вінбластін	0,11 мг/кг	1-2-й
Іфосфамід	1200мг/м ²	1-5-й
Цисплатин	20 мг/м ²	1-5-й
GEMOX***		
Гемцитабін	1000мг\м ² або 1250мг\м ²	1 та 8-й
Оксаліплатин	130мг\м ²	1-й (кожні 3 тижня)

*- на фоні гідратації

** - на фоні протекції 2-меркаптоетансульфонатом натрію

*** - при додатковому фінансуванні

Алгоритм виписки зі стаціонару

1. Завершення об'єму запланованого лікування
2. Відсутність ускладнень тяжкого ступеня
3. Надання рекомендацій
4. Оформлення виписки

Алгоритм реабілітації

Санаторно-курортне лікування при стабільному стані пацієнта після завершення лікування в санаторіях соматичного профілю в умовах помірного клімату. Психологічна реабілітація.

Алгоритм диспансеризації

Таблиця 12. Диспансерне спостереження за хворими після хіміотерапії та/або після ЗЛАЕ

Рік спостереження після первинного лікування	1	2	3	4	5	6+
Кількість місяців між візитами для контролю онкокомаркерів та рентгенографії ОГП	2-3	2-3	4	4	6	12
Кількість місяців між візитами для сканування очеревино та малого тазу	6	6-12	12	12	12	12-24

Таблиця 13. Прогностична класифікація (**International Germ Cell Cancer Collaborative Group**)

Пухлина	Добрий	Проміжний	Поганий
Семінома	- люба локалізація первинної пухлини яєчка; - відсутність позалегеневих та вісцеральних метастазів з нормальним АФП любий ХГТ та ЛДГ	- люба локалізація первинної пухлини яєчка; - відсутність позалегеневих, вісцеральних метастазів	- Варіантів поганого прогнозу для семіноми не існує
Несемінома	- локалізація первинної пухлини в яєчку або позаочеревино; - відсутність позалегеневих, вісцеральних метастазів; - АФП<1000 нг/мл, ХГ<5000 мЕ/л та ЛДГ<1,5xВГН	- локалізація первинної пухлини в яєчку або позаочеревино; - відсутність позалегеневих, вісцеральних метастазів та/або - АФП=1000-10 000 нг/мл ХГТ=5 000–50 000 мЕ/л, ЛДГ=1,5–10xВГН	- локалізація первинної пухлини в середостінні та/або (для всіх нижче) - наявність позалегеневих вісцеральних метастазів - АФП>10 000 нг/мл - ХГТ>50 000 мЕ/л - ЛДГ>10 x ВГН

Алгоритм диспансеризації (див таб. 3-9)

Інтенсивність післяопераційного спостереження повинна бути індивідуальною для кожного конкретного хворого та базуватись на відношенні пацієнта до певної групи ризику виникнення місцевого або системного рецидиву, що визначається згідно з існуючими номограмами, розробленими для віднесення пацієнтів до груп ризику.

Обстеження проводиться при необхідності уточнення даних, отриманих при обстеженні на рівні загально лікарняної мережі та може включати:

1. Фізикальне обстеження.
2. Лабораторне дослідження: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові;
3. УЗД органів черевної порожнини, заочеревинного простору;
4. Онкомаркери крові - АФП, ХГТ та ЛДГ
5. Рентгенографія ОГК;
6. КТ органів грудної, черевної порожнини, заочеревинного простору та малого тазу нативно або з в/венним контрастуванням;

КЛІНІЧНИЙ МАРШРУТ ХВОРИХ НА ЗЛОЯКІСНІ НОВОУТВОРЕННЯ ЯЄЧОК

